



INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

A ASSOCIAÇÃO ENTRE A PERIODONTITE E A DOENÇA RENAL CRÓNICA

Trabalho submetido por
Miguel Ângelo Ferreira Fernandes
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

setembro de 2017



INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

A ASSOCIAÇÃO ENTRE A PERIODONTITE E A DOENÇA RENAL CRÓNICA

Trabalho submetido por
Miguel Ângelo Ferreira Fernandes
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Trabalho orientado por
Mestre José Maria Cardoso

setembro de 2017

AGRADECIMENTOS

A realização e a conclusão deste mestrado integrado simbolizam a realização de um sonho. Um sonho de difícil concretização e com diversos obstáculos, obstáculos esses que foram ultrapassados com a ajuda de algumas pessoas.

Quero agradecer ao meu orientador Mestre José Maria Cardoso, por quem o meu respeito aumentou com a convivência; pela disponibilidade demonstrada, pelos conselhos diversos, pelo incentivo, exemplo e pela procura pela perfeição neste trabalho. Agradeço também os ensinamentos que contribuíram para o meu desenvolvimento pessoal e profissional.

Ao Doutor António Capelo, pela forma como se mostrou disponível sempre que precisei, pela ajuda dada e pelos ensinamentos que me transmitiu ao longo destes anos. O meu muito obrigado.

Ao Doutor Luís Tamissa, por quem o meu respeito cresce a cada momento, por tudo o que me ensinou, pela ajuda e incentivo, pelo carinho e preocupação mostrada e pelos conselhos infundáveis e valiosos que me dá, contribuindo enormemente para a minha formação profissional, o meu muito obrigado.

Ao Prof. Doutor Luís Proença, pela ajuda inicial neste trabalho e principalmente por ser o motivo do meu interesse por este tema da Periodontologia. Obrigado pela motivação, pelo empenho em tudo o que fez e pelos conselhos.

Aos meus amigos, a cada um deles, pela partilha de tantos momentos, bons e maus, pelas confissões e desesperos juntos e por estarem ao meu lado, nos momentos em que mais precisei. Obrigado por tudo e um até já.

À minha namorada, Joana Andrade, pela paciência, incentivo, amor, companhia, apoio infundável, conselhos valiosos e pela disponibilidade para ouvir as minhas questões e dúvidas. Toda a sua ajuda foi essencial para a realização deste trabalho.

Aos meus pais, irmão e família, por tudo o que me dão no dia-a-dia, por todo o apoio, amor, incentivo e confiança que têm em mim, que me dão força para me superar a cada instante.

RESUMO

A Doença periodontal (DP) tem sido cada vez mais associada a diferentes doenças sistêmicas e tem-se mostrado como um potencial fator de risco para algumas delas, como as doenças cardiovasculares e a diabetes mellitus.

A evidência científica sugere que a doença renal crônica (DRC) tem repercussões a nível da cavidade oral e do estado de saúde oral, nomeadamente ao poder induzir aumento do volume gengival, xerostomia, calcificações dos canais radiculares e atrasos na erupção dentária.

A periodontite aumenta o nível de inflamação sistémica, conduzindo ao agravamento da DRC e afetando negativamente pacientes em hemodiálise, alterando os níveis de albumina e proteína C-reativa no sangue. Como a hipoalbuminémia leva ao aumento do risco de mortalidade em doentes renais crónicos, é preciso evitar-se o aumento da carga inflamatória sistémica em doentes que recebem hemodiálise. O tratamento da DP pode ser um fator que regula ou diminui os níveis de inflamação sistémica e, assim, melhorar a qualidade de vida destes doentes.

É fundamental o conhecimento da relação entre a Periodontite e a DRC de forma a termos consciência da importância do tratamento periodontal não só na manutenção a longo prazo de dentes naturais com saúde, função e estética aceitável mas também na melhoria da saúde geral destes pacientes.

Palavras-chave: Doença renal crónica, Doença periodontal, proteína C-reativa, hemodiálise.

ABSTRACT

Periodontal disease (PD) has been associated with a lot of different systemic diseases and has been labeled as an important potential risk factor for some of them, such as cardiovascular disease and diabetes mellitus.

Scientific evidence suggests that chronic kidney disease (CKD) has repercussions on the patient's mouth and their oral health status, inducing gingival hyperplasia, xerostomia, calcification of root canals and delayed eruption of teeth.

Periodontitis increases systemic inflammation leading to worsening of CKD and negatively affecting patients on hemodialysis therapy by altering their serum albumin and C-reactive protein levels. As hypoalbuminemia leads to an increased risk of mortality in CKD patients, the inflammatory burden needs to be reduced in patients receiving hemodialysis. The treatment of periodontal disease could be one factor that regulates or decreases systemic inflammation levels, having the potential to increase the quality of life of these patients.

It is of extreme importance having the knowledge about the association between periodontitis and CKD in order to know about the importance of periodontal treatment, not only on the maintenance of natural healthy teeth with function and acceptable aesthetics but also on the improvement of overall health of these patients.

Key words: Chronic kidney disease, Periodontal disease, C-reactive protein, hemodialysis.

ÍNDICE GERAL

1. INTRODUÇÃO.....	9
2. DOENÇA RENAL CRÓNICA.....	11
a. Conceito.....	11
b. Função renal e fisiopatologia.....	11
c. Classificação.....	13
i. Doença Renal terminal.....	14
d. Fatores etiológicos.....	15
e. Fatores de risco.....	15
f. Complicações.....	16
3. DOENÇA PERIODONTAL.....	19
a. Conceito.....	19
b. Epidemiologia	21
c. Fatores etiológicos.....	22
d. Fatores de risco.....	22
e. Patofisiologia.....	23
f. Complicações sistémicas.....	25
g. Tratamento periodontal.....	27
h. Efeitos do tratamento periodontal na inflamação sistémica.....	28
4. RELAÇÃO ENTRE A PERIODONTITE E A DOENÇA RENAL CRÓNICA.....	31
a. Influência da Periodontite na Doença Renal crónica.....	31
b. Efeitos do tratamento periodontal na doença renal crónica/terminal.....	34
c. Influência da Doença Renal crónica na Periodontite.....	36
i. Efeitos da Doença Renal Terminal na cavidade oral.....	38
d. Cuidados no tratamento dentário em pacientes com doença renal crónica/terminal.....	41
5. CONCLUSÃO.....	45
6. BIBLIOGRAFIA.....	47

Índice de tabelas

Tabela 1 - National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative Classificação, Prevalência e plano de ação para os estágios da DRC.

Tabela 2 - Principais fatores de risco para o desenvolvimento de doença renal crónica.

Tabela 3 - Classificação das doenças periodontais.

Tabela 4 - Estudos referentes ao efeito do tratamento periodontal em doentes com Doença Renal Crónica.

Lista de siglas

ADA – American Dental Association

ADH – Hormona Antidiurética

CKD – Chronic renal disease

DCV – Doença cardiovascular

DP – Doença Periodontal

DRC – Doença Renal crónica

DRT – Doença Renal terminal

IL-1 – Interleucina-1

IL-6 – Interleucina-6

LPS – Lipopolissacáridos

PCR – Proteína Reativa-C

PD – Periodontal disease

PMNL – Leucócitos polimorfonucleares

TFG – Taxa de Filtração glomerular

TNF- α – Fator de necrose tumoral- α

1. INTRODUÇÃO

Apesar da melhoria e do avanço nas técnicas tradicionais que regulam os fatores de risco da doença renal crónica (DRC) na população em geral, a prevalência da DRC moderada e terminal continua a aumentar (US Renal Data System, 2014). A identificação de fatores de risco alteráveis da DRC e o estudo da sua progressão até doença renal terminal (DRT) é fundamental para reduzir a sua incidência.

Recentemente, a doença periodontal (DP), mais concretamente a periodontite tem sido associada com a DRC e considerada como um potencial fator de risco para o seu desenvolvimento. Associa-se esta influência ao facto de a DP ter um papel importante na inflamação sistémica que pode ter consequências a nível renal. É sabido também que existem muitas condições sistémicas que são afetadas pela periodontite, como a diabetes mellitus e as doenças cardiovasculares e a sua prevalência na população mundial é também muito elevada.

A doença renal crónica e a doença periodontal apresentam fatores de risco em comum, nomeadamente no que diz respeito à inflamação gengival. A DRC pode ter implicações na periodontite pois pode causar imunodepressão no paciente e esse fato ter influência no desenvolvimento da Periodontite. Por outro lado a periodontite pode contribuir para uma infecção sistémica, através da disseminação de bactérias pela corrente sanguínea, com a possibilidade de afectar órgãos distantes, como o rim, podendo inclusivé levar à rejeição de um transplante renal. É também um importante fator de risco para as doenças cardiovasculares, que são a principal causa de mortalidade em doentes renais crónicos.

Pacientes com doença renal terminal (DRT), que estão em tratamento de hemodiálise, têm um risco acrescido de sofrer de complicações ateroscleróticas (Kshirsagar, 2005) e marcadores como a proteína C-reactiva são indicadores de mortalidade de origem cardiovascular nestes pacientes (Craig, 2002). O objetivo do tratamento nestes pacientes é manter a função renal e a homeostase pelo maior período de tempo possível.

Esta associação entre ambas as patologias tem sido cada vez mais estudada e devido à elevada prevalência das duas mostra-se pertinente na sociedade atual a compreensão do mecanismo e fisiologia que as relaciona. O conhecimento e compreensão desta relação vai permitir, por um lado controlar o efeito negativo que uma pode ter na outra e, por outro, saber identificar sinais presentes na cavidade oral que estão associados à DRC. Tem que haver uma consciencialização que o tratamento de uma das patologias afetará não só a patologia em si como todas as outras que sofrem a sua influência. Só entendendo o mecanismo que as relaciona poderemos ser mais interventivos e até preventivos no controlo de doenças que afetam a cavidade oral mas também a saúde em geral.

O objetivo deste trabalho é fazer uma revisão da literatura atual, com o intuito de entender a relação entre a periodontite e a doença renal crónica, tentando identificar e descrever os mecanismos que poderão estar por detrás desta relação, bem como a identificação de repercussões orais que a DRC pode ter.

2. DOENÇA RENAL CRÓNICA

a. Conceito

A Doença Renal Crónica (DRC) afeta, maioritariamente, as populações mais desfavorecidas e minoritárias, apesar do contínuo esforço na luta contra os seus fatores de risco tradicionais (Grubbs et al., 2017). É uma doença cuja incidência e prevalência têm vindo a aumentar, com graves consequências e que tem um tratamento com um elevado custo (Levey et al., 2003). As suas consequências incluem não só falência renal, como também redução da função renal e doença cardiovascular.

Segundo Anurag et al. (2013) é caracterizada por uma perda da função renal por um período de meses ou anos. É um termo genérico usado para uma grande variedade de condições crónicas que são consequência de uma deficiente função renal, que é medida pela taxa de filtração glomerular (TFG). A DRC é definida por uma $TFG < 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ de superfície corporal com ou sem lesão renal por mais de 3 meses (Levey et al., 2005). A forma ideal para se fazer a medição da TFG seria determiná-la através da medida do clearance de insulina, já que esta não é excretada pelos túbulos renais, mas clinicamente ainda não é possível fazê-lo. Assim, os clínicos baseiam-se na medição da quantidade de creatinina no soro como uma medida indireta da TFG, usando uma fórmula baseada na creatinina para fazer o cálculo, como as equações de Jelliffe, de Cockcroft-Gault, de Sanaka ou de Schwartz.

A DRC é caracterizada pela redução gradual e, frequentemente, permanente da TFG renal, conduzindo a um aumento sérico das concentrações de creatinina e azoto ureico, que levam a uma urémia ou azotémia.

b. Função renal e fisiopatologia

Os rins constituem um dos órgãos do corpo humano com maior importância e apresentam quatro funções principais:

- Controlo do processo excretor de metabolitos e fármacos.

- Manutenção da hemóstase pela regulação da água e dos eletrólitos e regulação do equilíbrio ácido-base.
- Regulação da pressão arterial através da produção de renina modificando o metabolismo da angiotensina.
- Papel importante no metabolismo da Vitamina D e para a catabolização de hormonas como a insulina, hormona paratiroideia e calcitonina.

Com a perda da função glomerular causada por defeito a nível do próprio glomérulo ou do interstício, a função renal diminui. Assim e tendo em conta as suas funções, uma das principais consequências desta falência renal é a retenção de um elevado número de compostos, sendo que grande parte deles são tóxicos e normalmente excretados pelo rim. Isto leva a uma manifestação característica desta doença, conhecido como síndrome urémico (Vanholder et al., 2003). Este síndrome é caracterizado por sinais e sintomas como anemia, edema, náuseas, prurido, fraqueza, hálito urémico e alterações dos níveis de consciência. São observados outros distúrbios a nível das funções plaquetárias e do equilíbrio ácido-base (o que leva a uma hipercalémia e acidose); hipocalcémia, hiperfosfatémia e resultante hiperparatiroidismo, que levam à osteodistrofia renal; anemia; hipertensão e um atraso no crescimento em doentes mais jovens, devido à produção do fator de crescimento semelhante à insulina tipo I (Riegden, 2003; Hamid et al., 2006).

Apesar destas consequências, numa fase inicial o rim tem a capacidade de compensar esta falência e manter a homeostase. Isto é possível graças a uma hiperfiltração e hipertrofia dos restantes glomérulos. Existem também estratégias interventivas como a administração de 1,25 dihidroxi Vitamina D3, combinação de eritropoietina e fármacos antihipertensivos, bem como a alteração da dieta. Nos mais jovens podem também ser usados fatores de crescimento (Davidovich et al., 2005b). Quando a TFG atinge níveis inferiores a 10-20 ml/min/1.73m² de superfície corporal e aparece conjugada com um nível sérico de ureia e azoto superior a 100-150 mg/dL (os valores normais são entre 10 e 20 mg/dL), os mecanismos compensatórios falham resultando em doença renal terminal (Riegden, 2003; Vanholder et al., 2003).

c. Classificação

A existência de uma grande variabilidade nos valores normais de TFG levou a que fossem criadas guidelines pela National Kidney Foundation's Kidney Disease and Outcomes Quality Initiative, definindo assim cinco estágios de DRC (TABELA 1).

Estágio†	Descrição	TFG mL/min por 1.73 m2	Prevalência, n (%)‡	Ação§
—	Com risco aumentado	≥60 (com fatores de risco para a DRC)	—	Controlo; Redução do risco
1	Dano renal com TFG normal ou aumentada	≥90	5 900 000 (3.3)	Diagnóstico e tratamento; tratamento de condições comórbidas; controlar progressão; diminuir o risco de DCV
2	Dano renal com ligeira redução da TFG	60–89	5 300 000 (3.0)	Estimar progressão
3	TFG moderadamente reduzida	30–59	7 600 000 (4.3)	Avaliar e tratar complicações
4	TFG Extremamente reduzida	15–29	400 000 (0.2)	Preparação para terapia de substituição renal
5	Falência renal	<15 (ou diálise)	300 000 (0.1)	Terapia de Substituição renal (se presença de urémia)

Tabela 1. National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative Classificação, Prevalência e plano de ação para os estágios da DRC*.

* DRC =Doença Renal Crônica; TFG =Taxa de filtração glomerular. † Estágios de 1 a 5 indicam pacientes com DRC; a fila sem número representa indivíduos com um risco aumentado para desenvolver DRC. ‡ Prevalência para estágio 5 é da U.S. Renal Data System (1998); inclui cerca de 230 000 pacientes tratados com diálise e ainda 70 000 pacientes adicionais que não estão em diálise. Prevalência dos estágios 1 a 4 é da Third National Health and Nutrition Examination Survey (1988 to 1994). População de 177 milhões de adultos com 20 ou mais anos de idade. TFG é estimada pela quantidade sérica de creatinina usando a Modification of Diet in Renal Disease, equação de estudo baseada na idade, sexo, raça e calibração da creatinina sérica. Para os estágios 1 e 2, o dano renal é estimado usando amostras de urina para determinar o rácio albumina-creatinina; mais do que 17 mg/g nos homens e mais do que 25 mg/g nas mulheres em duas medições indicam dano renal. A proporção de pessoas com risco aumentado para desenvolver DRC não foi estimado de forma exata. § Inclui as ações dos estágios anteriores.

i. Doença Renal Terminal (DRT)

A doença renal pode ser diagnosticada sem se saber a causa. O dano ou falência renal são verificados principalmente por marcadores e não tanto por biópsia renal. A persistente proteinúria é o principal marcador e indicador de dano renal. (Keane et al., 1999). Um valor de albumina e creatinina superior a 30mg/g em amostras de urina é considerado anormal. Outros indicadores de dano renal são alterações no sedimento da urina, nas medidas químicas da urina e do sangue e imagens radiológicas. Um valor de TFG normal mas a presença de um destes marcadores/indicadores mostram que essa pessoa tem uma maior tendência a ter lesão renal e consequentemente DRC (Levey et al., 2003).

As guidelines da National Kidney Foundation definem falência renal como: TGF menor do que 15mL/min/1.73m², que é geralmente acompanhada por sinais e sintomas de urémia; ou como a necessidade de terapia de substituição renal, que inclui diálise ou transplante. Apesar disso, falência renal não é sinónimo de DRT. DRT é apenas um termo usado nos Estados Unidos da América para definir doentes que estão em tratamento de diálise ou transplante. Esta classificação não inclui pacientes com falência renal que não estão a fazer diálise ou transplante. Assim sendo, esta classificação não é comparável com a classificação da DRC, já que não define um estágio em concreto.

As concentrações séricas de albumina normais variam entre 3,5g/dL e 5,0g/dL, no entanto o seu metabolismo fica alterado em pacientes renais terminais, para além de que, durante o processo de diálise, há uma maior perda proteica pelo próprio processo. A reduzida ingestão proteica, na dieta, por parte destes doentes também é um fator a ter em

conta. Santos et al. (2004) mostraram que níveis de albumina sérica inferiores a 2,5g/dL eram indicadores de um maior risco de mortalidade nestes pacientes. Por outro lado, Cardozo et al. (2006) verificaram que quando os níveis séricos de albumina são superiores a 4,0g/dL o risco de morbidade e mortalidade é substancialmente inferior.

d. Fatores etiológicos

Durante vários anos, a glomerulonefrite era a principal causa de DRC. Com o passar dos anos, a diabetes mellitus tem-se mostrado como uma das causas mais comuns, juntamente com a glomerulonefrite e a hipertensão crónica.

A pressão arterial é controlada principalmente pela regulação de sódio e da hormona antidiurética (ADH). O rim é o órgão que mantém a osmolaridade constante, de maneira que, quando em situações de hipertensão, é iniciada a secreção de sódio, potássio e outros iões, juntamente com água, o que leva à regularização dos níveis da pressão arterial. A hipertensão primária engloba quase 95% de todos os casos de hipertensão. Quando esta não é devidamente controlada, alterações como aterosclerose e hialinização de pequenos vasos podem ser observadas nos rins. A hipertensão secundária é principalmente causada por distúrbios renais e endócrinos, tais como estenose arterial no rim, hiperaldosteronismo primário e tumores suprarrenais.

Como etiologia mais comum temos a hipertensão, diabetes mellitus, glomerulonefrite crónica, uropatia obstrutiva, doenças autoimunes e obesidade (Proctor et al., 2005; Schoolwerth et al., 2006; Levey et al., 2003;).

e. Fatores de risco

A Kidney Disease Outcome Quality Initiative definiu quatro tipos de fatores de risco, com o intuito de identificar os indivíduos com alto risco de desenvolver Doença Renal crónica. Deste modo, estabeleceram-se fatores de suscetibilidade, fatores desencadeantes, fatores de progressão e de doença avançada (Tabela 2).

Tipo	Definição	Exemplos
Fatores de suscetibilidade	Aumentam a suscetibilidade para dano renal	Idade avançada, história familiar de DRC, baixo peso à nascença
Fatores desencadeantes	Desencadeiam lesão renal	Diabetes, pressão arterial elevada, doenças autoimunes, infeções sistémicas
Fatores de progressão	Causam o agravamento do dano renal e um declínio mais rápido da função renal	Alto nível de proteinúria, Pressão arterial mais elevada, baixo controlo glicémico na Diabetes, fumador
Fatores de doença avançada	Aumentam a morbilidade e mortalidade na Doença Renal terminal	Menor dose de diálise, anemia, baixo nível sérico de albumina, encaminhamento tardio

Tabela 2: Principais fatores de risco para o desenvolvimento de doença renal crónica.

f. Complicações

As duas principais consequências da DRC são a insuficiência renal e as doenças cardiovasculares. Apesar de a insuficiência ser a mais previsível, as elevadas taxas de morbilidade e mortalidade observadas na DRC são causadas por eventos cardiovasculares (Sarnak et al., 2003).

Doentes com doença renal terminal, que estão a receber hemodiálise, têm uma probabilidade muito elevada de virem a apresentar complicações ateroscleróticas no futuro, (Kshirsagar et al., 2005; Levey & De Zeeuw et al., 2011) sendo a doença cardiovascular, como a patologia arterial, a principal causa de morte nestes pacientes, visto que o envelhecimento vascular prematuro e o endurecimento arterial é observado com a progressão da DRC e na DRT. Este envelhecimento acelerado está associado à remodelação externa de grandes vasos, caracterizado por um aumento do diâmetro

arterial, que não é totalmente compensado pela hipertrofia da parede arterial (London et al., 2013). O depósito de sais de cálcio nas paredes das artérias humanas é uma consequência "fisiologicamente" inevitável do envelhecimento, mas a extensão das calcificações é mais pronunciada na DRT. O endurecimento arterial nos pacientes com DRC e DRT é de origem multifatorial, sendo que as calcificações arteriais representam uma covariável importante, mas o papel específico das calcificações na aceleração do processo de envelhecimento e a remodelação arterial na DRT ainda não está clara (London et al., 2013).

Foi reportado um variado leque de manifestações orais nestes pacientes com DRT, tais como gengivite, xerostomia, hálito urémico, palidez e lesões nas mucosas, mobilidade dentária, má oclusão e um risco aumentado de erosão dentária devido à frequente regurgitação (Nugle et al., 1998; Proctor et al., 2005). Nestes pacientes as alterações sistêmicas e salivares devido à falência renal, polimedicação, vômitos e fraca higiene oral podem potencialmente afetar a saúde oral destes doentes (Atassi, 2002; Epstein et al., 1980).

A diabetes é outra patologia muito comum na população mundial e tem também uma influência expressiva nestes doentes, os quais apresentam mais dentes cariados, valores mais reduzidos de produção de saliva estimulada e bolsas periodontais mais profundas quando comparados com doentes apenas com DRC, tornando-os mais suscetíveis a infecções na cavidade oral (Nylund et al., 2015).

As manifestações orais da DRC são mais comuns durante a progressão da urémia. Podem ser manifestações de patologias que afetam diretamente o rim ou simplesmente patologias orais cuja incidência está aumentada por se tratar de um doente renal (Craig et al., 2002; Summers et al., 2007; Ruospo et al., 2014).

3. DOENÇA PERIODONTAL

a. Conceito

A doença periodontal é uma doença inflamatória e bacterio-dependente que afeta os tecidos de suporte do dente, conhecidos como periodonto. Esta condição resulta da interação de bactérias específicas com o sistema imunitário de indivíduos suscetíveis (Haffajee et al., 2000). A composição e a organização dos biofilmes dentários são fatores cruciais que vão ditar a sobrevivência ou proliferação de certas espécies bacterianas à custa de outras e, no geral, definem o estado de saúde ou doença periodontal (Socransky & Haffajee, 2002; Socransky & Haffajee, 2002). As bactérias que a causam são predominantemente Gram-negativas e conduzem um processo infeccioso no periodonto que, quando não tratada, pode levar à destruição de osso alveolar e eventuais perdas dentárias (Nishihara & Koseki, 2004; Schenkein, 2006).

O corpo humano e as suas superfícies estão sempre expostas à colonização de microrganismos existindo um equilíbrio entre estes e as defesas do hospedeiro. Na cavidade oral ocorre a mesma situação. A doença periodontal desencadeia-se quando há desequilíbrio entre estes dois, sendo que a superfície neste caso é o periodonto, que significa “ao redor do dente” e engloba quatro tecidos diferentes: gengiva, ligamento periodontal, cemento e o osso alveolar. A sua função é permitir a inserção do dente nos maxilares e manter a integridade da mucosa mastigatória. Para além disso, é uma unidade de desenvolvimento funcional que sofre alterações com a idade e com mudanças fisiológicas, funcionais e do ambiente oral. (Lindhe, 2003; Newman, Takei, & Klokkevold, 2012).

Segundo Lindhe (2003), a doença periodontal, numa primeira fase é reversível e chama-se gengivite. No entanto, pode evoluir para uma destruição irreversível dos tecidos periodontais que, eventualmente, pode levar à perda das peças dentárias. A gengivite é definida como uma inflamação gengival superficial em que o epitélio se encontra intacto e em contacto com a superfície do dente, não havendo perda de inserção. É reversível porque as suas manifestações clínicas regridem com a eliminação dos fatores etiológicos (bactérias), através da melhoria da higiene oral. Ainda assim, se a causa não for eliminada, tem um papel precursor na perda de inserção em redor dos dentes (Almeida et al., 2006). Quando existe perda de inserção, isto é quando há migração do epitélio de união para

apical, já há uma mudança no quadro clínico, passando a chamar-se periodontite. A periodontite é, tal como a gengivite, um processo inflamatório que apresenta destruição do periodonto e ocorre quando há a progressão das alterações patológicas da gengivite, levando à destruição do ligamento periodontal e à migração apical do epitélio de união. É acompanhada por uma acumulação de placa bacteriana subgengival que destrói o tecido conjuntivo (as suas fibras de colagénio) e causa uma reabsorção do osso alveolar (Almeida et al., 2006). A gengivite é um processo inflamatório reversível, ao contrário da periodontite que é um processo infeccioso mais complexo, que apresenta manifestações clínicas como: inflamação gengival, bolsas periodontais > 3mm de profundidade, perda de inserção (consoante o grau de severidade pode ser leve, moderada ou avançada), recessão gengival, mobilidade dentária, envolvimento de furca e perda de peças dentárias em fases mais avançadas (Newman et al., 2004).

A forma grave da doença periodontal (periodontite) apresenta menos prevalência do que a gengivite, no entanto é de realçar que a gengivite tem o potencial para progredir para periodontite, em indivíduos que apresentam maior suscetibilidade, associada ao fator etiológico - presença de placa bacteriana e à presença de fatores/indicadores de risco como hábitos tabágicos, idade e doenças sistémicas, como a diabetes Mellitus (Grossi SG, 1998).

As doenças periodontais têm várias classificações e, em 1999, a *American Academy of Periodontology* estabeleceu um consenso sobre as doenças periodontais, tendo sido definida a terminologia das várias categorias da doença, refletindo uma melhor compreensão das diferenças entre elas (Lindhe et al., 2005) (Tabela 3).

Doenças Periodontais
<ul style="list-style-type: none">• Doenças Gengivais• Periodontite Crónica• Periodontite Agressiva• Periodontite como manifestação de doenças sistémicas• Doenças periodontais necrosantes• Abscessos periodontais• Periodontite associada a lesões endodônticas• Condições e deformidades congénitas

Tabela 3: Classificação das doenças periodontais.

Além da gengivite que constitui a entidade patológica mais comum que afeta o periodonto, a Periodontite Crônica constitui o grupo mais comum entre as periodontites, podendo ser classificada quanto à sua extensão e severidade. A Periodontite Crônica pode ser inicial ou leve quando tem $<3\text{mm}$ de perda de inserção; moderada quando tem 3 a 4 mm de perda de inserção; e avançada ou severa quando tem $\geq 5\text{mm}$ de perda de inserção. É localizada quando estão afetadas menos de 30% das localizações e é considerada generalizada quando estão mais de 30% das localizações afetadas. Quanto à Periodontite Agressiva, ela é apenas classificada quanto à sua extensão, sendo localizada quando afeta somente primeiros molares e incisivos; e generalizada quando afeta primeiros molares, incisivos e pelo menos mais outros três dentes.

b. Epidemiologia

A doença periodontal, tal como a DRC, também afeta desproporcionalmente as populações, nomeadamente as mais pobres. Nos EUA cerca de 46% dos adultos apresentam sinais de DP (Eke et al., 2015) e embora a estimativa da prevalência seja diferente consoante a definição da doença, todas as formas periodontais são altamente prevalentes e podem afetar mais de 90% da população mundial (Pihlstrom, 2005).

A DP aparenta ser um problema relevante a nível mundial, já que afeta grande parte da população com idades superiores a 35-40 anos. Tem tendência a começar numa idade jovem, como gengivite, a qual, não tratada, pode avançar para uma periodontite destrutiva de carácter progressivo e mais de 90% da variação da severidade da DP pode ser explicada pela idade e higiene oral (Lindhe et al., 2005). A gengivite é frequente em todas as idades, a periodontite restringe-se mais aos idosos, havendo ainda assim adultos e crianças afetados quando expostos a determinados fatores de risco durante um determinado período de tempo (Lindhe et al., 2005).

Vários estudos mostram que cerca de 10% da população adulta mundial e cerca de 30% das pessoas com idade superior a 50 anos, sofrem de periodontite severa (Gjerme, 1998; Genco et al., 2002).

c. Fatores etiológicos

A infeção bacteriana é a etiologia primária da periodontite e microorganismos específicos como *Porphyromonas gingivalis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* ou *Bacteroides forsythus*, que residem no biofilme das superfícies dentárias são desencadeantes das diversas formas da periodontite num indivíduo suscetível (Socransky et al., 1998).

A patogenicidade da doença periodontal está associada a citocinas inflamatórias e outros mediadores, que levam à destruição do periodonto, sendo que a severidade está relacionada com a resposta imunológica do hospedeiro ao agente patogénico (Offenbacher, 1996b). Esta resposta imunológica é condicionada por diversos fatores, tais como a idade, higiene oral (Armitage, 2004; Chapple et al., 2015), habilitações literárias, fatores psicológicos, socioeconómicos e o tabaco (Newman et al., 2012).

As doenças periodontais podem aumentar o risco para condições sistémicas e constituem um fator de risco para algumas delas, já que o periodonto constitui um reservatório de organismos infecciosos e produtos bacterianos. Assim, evidências recentes mostram que a periodontite pode ter uma influência significativa na ocorrência e severidade de doenças sistémicas (Offenbacher et al., 1996a; Offenbacher et al., 1996b; Genco et al., 2002; Kshirsagar et al., 2007).

d. Fatores de risco

Segundo Armitage (2004) existem diversos fatores desenvolvidos ou adquiridos que influenciam o periodonto. Alguns tratam-se apenas de variações anatómicas que podem causar problemas funcionais ou estéticos aos pacientes. Outros podem criar um ambiente que pode promover o desenvolvimento de doenças periodontais induzidas por placa.

- Locais
 - Fatores relacionados com o dente que modificam ou predis põem para a periodontite:
 - Fatores anatómicos do dente
 - Restaurações
 - Fraturas radiculares

- Reabsorção radicular cervical e anomalias do cimento
- Condições ou deformações mucogengivais:
 - Recessão gengival ou de tecido mole:
 - Faces vestibulares ou linguais
 - Interproximais
 - Falta de gengiva queratinizada
 - Posição anormal do freio ou algum músculo
 - Excesso gengival
 - Pseudo-bolsa
 - Margem gengival inconsistente
 - Aumento de volume gengival
- Trauma oclusal:
 - Trauma oclusal primário
 - Trauma oclusal secundário
- Sistémicos
 - Hormonais
 - Nutricionais
 - Genéticos
- Outros
 - Idade
 - Raça
 - Estatuto socioeconómico
 - HO precária
 - Álcool
 - Diabetes Mellitus não controlada
 - Tabaco
 - Stress

e. Patofisiologia

A acumulação de placa bacteriana na superfície dentária adjacente aos tecidos gengivais leva a que haja um contacto íntimo entre as células do epitélio do sulco e do epitélio juncional com os produtos residuais, as enzimas e os componentes da superfície

bacteriana que se encontram em colonização. Com o crescimento da população bacteriana, estas substâncias causam uma maior irritação nos tecidos gengivais do hospedeiro.

A periodontite é induzida por alterações qualitativas da microflora presente na cavidade oral. Essas alterações podem modificar o equilíbrio que existe entre os microorganismos e o hospedeiro, desencadeando uma resposta inflamatória. Sendo assim, é considerada uma infecção oportunista (Genco, 1996). A resposta imune de cada indivíduo revela-se importante no início e na progressão da periodontite e é influenciada por fatores de risco biológicos e comportamentais (Almeida et al., 2006). A componente genética tem um papel preponderante. Apesar de não causar a doença, pode levar a um início mais precoce e com maior gravidade.

A presença de bactérias específicas como a *A.Actinomycescomitans*, *P.gingivalis* e *B. forsythus*, pode desencadear no hospedeiro uma resposta inflamatória. A resposta imunitária do hospedeiro pode ser inata (inespecífica), se se tratar do primeiro contacto com os agentes patogénicos; ou adaptativa (específica) quando já ocorreu contacto prévio (Almeida et al., 2006).

Numa fase inicial ocorre um desequilíbrio entre bactérias e o sistema imunitário do hospedeiro que leva a alterações vasculares e à formação de exsudado inflamatório. Ocorre a vasculite dos pequenos vasos sanguíneos e os produtos bacterianos, principalmente os lipopolisacarídeos (LPS), atravessam o epitélio juncional de forma a terem acesso ao tecido conjuntivo e, conseqüentemente aos vasos sanguíneos (Almeida et al., 2006). Clinicamente é possível observar alteração da cor a nível gengival (mais avermelhado), hemorragia e edema, sendo que se trata de uma situação reversível, desde que a causa seja eliminada. A presença dos LPS provocam a mobilização dos leucócitos polimorfonucleares (PMNL) para a zona da infecção periodontal. Estas células têm a capacidade de neutralizar a ação bacteriana, conseguindo evitar o avanço da doença periodontal, não evoluindo para periodontite (Genco, 1996). Desta forma, a gengivite promove a fragilização das estruturas periodontais, o que proporciona um maior acesso dos produtos bacterianos às áreas subjacentes, podendo resultar na formação de bolsas periodontais, com conseqüente perda óssea e acompanhada por uma migração apical do epitélio de união. Deste modo o processo inflamatório pode perpetuar-se, já que este epitélio oferece menos resistência aos agentes agressores (Almeida et al., 2006). Assim,

a destruição do periodonto é iniciada, nomeadamente do cimento radicular, ligamento periodontal e osso alveolar.

Com o processo inflamatório e a presença dos microrganismos específicos, há a estimulação de neutrófilos, fibroblastos, células epiteliais e monócitos. Os neutrófilos são os responsáveis pela destruição do colagénio, através da produção de metaloproteinases (MMPs). As restantes células envolvidas são responsáveis pela libertação de prostaglandinas, principalmente de PgE₂. Esta prostaglandina, por sua vez é a principal indutora da produção de citocinas como a interleucina-1 (IL-1), interleucina-6 (IL-6) e fator de necrose tumoral (TNF), que conduzem à reabsorção óssea através da estimulação dos osteoclastos. Por seu lado, os osteoclastos também estimulam a lise das fibras de colagénio, ainda que indiretamente, por estimulação das MMPs (Almeida et al., 2006).

A progressão da DP depende da ocorrência simultânea de diversos fatores locais e sistémicos e da suscetibilidade do hospedeiro. Localmente devem existir as espécies bacterianas específicas que causam a infeção. O meio também deve ser capaz de conduzir à expressão dos fatores de virulência dos microorganismos. Por outro lado, devem haver agentes patogénicos em quantidade suficiente para iniciar ou causar a progressão da doença (Lindhe et al., 2005).

f. Complicações sistémicas

O biofilme dentário é considerado o principal agente patogénico das doenças periodontais, devido ao seu papel preponderante no início do processo inflamatório associado à destruição periodontal (Armitage, 1999; Armitage, 2004; Schatzle et al., 2004). Apesar de a associação entre a localização da placa e da progressão das consequências da periodontite estar bem estabelecida, várias fontes sugerem que a resposta inflamatória desencadeada pela doença periodontal pode alterar a resposta do hospedeiro noutras partes do corpo. (Chambrone et al., 2011).

A doença periodontal é normalmente caracterizada como sendo uma doença oral, que provoca uma destruição tecidual e que permanece dentro dos limites do periodonto, limitando os seus efeitos aos tecidos de suporte do dente (Lindhe, 2003). É uma doença muito estudada e documentada, que apresenta, por estar associada a inflamação, bacterémia e a uma resposta imune, segundo diversos estudos, algumas associações com

diferentes doenças sistêmicas, como doenças cardiovasculares, Diabetes Mellitus, doenças pulmonares, osteoporose, anemia e DRC. Apesar disso, estas relações são apenas associações, não causas, ou seja, ninguém com DP necessariamente terá algumas das doenças sistêmicas referidas e vice-versa (Bokhari et al., 2009). A presença de uma condição aumenta a probabilidade de outra, sendo este o tipo de relação estabelecida entre estas doenças. Sendo assim, controlando uma condição pode beneficiar o paciente em relação a outra (Wahid et al., 2013). A American Dental Association (ADA) já estabeleceu 200 relações entre doenças sistêmicas e doenças orais (Wahid et al., 2013).

Estas associações ocorrem devido ao mecanismo da doença periodontal, para além de ter influência em diversos metabolismos, bem como com a inflamação sistêmica, tendo assim um impacto mais geral e influenciando certas patologias, como a Diabetes Mellitus e as DCV.

Assim, produtos bacterianos, como LPS, penetram no periodonto à medida que a infeção avança e conduzem a uma resposta inflamatória caracterizada pela presença de neutrófilos, macrófagos, linfócitos e mastócitos. Prolongamentos filamentosos como as fimbrias de *P. gingivalis* e LPS podem estimular a produção de IL-1, IL-6, TNF- α e MMPs da matriz que aumentam a inflamação. De entre estas, a IL-6 tem um papel mais importante porque estimula a produção de proteínas de fase aguda, como a PCR (Loos et al., 2000; Noack et al., 2001). Os patógenos periodontais, nomeadamente as suas endotoxinas, podem alcançar a corrente sanguínea. Tratamentos dentários ou até mesmo a escovagem podem levar a bacterémia e sabe-se que esta é aumentada após os alisamentos radiculares em doentes periodontais (Forneret al., 2006). Após atingirem a corrente sanguínea, estas endotoxinas têm a capacidade de influenciar diretamente a ocorrência de eventos cardiovasculares, tais como hipercoagulação, disfunção endotelial e desenvolvimento de aterosclerose. Para além disso, estes patógenos foram identificados em placas de ateroma carótida em pacientes submetidos a endarterectomia, através de técnicas como a *polymerase chain reaction* (Haraszthy et al., 2000).

Independentemente dos mecanismos que estão envolvidos com estes patógenos, a inflamação sistêmica parece assumir um papel vital na relação das infeções crónicas e a aterosclerose. Assim, os níveis de PCR podem ter um papel importante como indicadores de futuros eventos coronários numa população saudável (Libby, 2002). Doenças infecciosas como a periodontite, ao estimularem a produção de LPS, podem aumentar os níveis de PCR (Loos et al., 2000), favorecendo assim a aterosclerose e o aumento da

prevalência das suas complicações (D'Aiuto et al., 2004; D'Aiuto et al., 2005; Sharma et al., 2016).

Doenças endócrinas como a Diabetes Mellitus também são complicações da DP devido ao facto de promover uma imunodepressão no hospedeiro, através de uma ação reduzida dos PMNL, como a quimiotaxia, fagocitose e atividade bactericida intracelular. A prevalência e a severidade da periodontite nos pacientes diabéticos está aumentada e este facto pode ser explicado pela redução das funções quimiotáticas e fagocitóticas dos PMNL, e pela diminuição da resposta imunitária, o que faz com que estes pacientes apresentem uma capacidade reduzida de combater infeções como a doença periodontal. Por seu lado, a periodontite e o seu tratamento em pacientes diabéticos está associado a melhorias no controlo da glicémia (reduções de HbA_{1c} de aproximadamente 0,4%) que podem ser clinicamente relevantes no controlo da diabetes. A higiene oral deve ser promovida nestes pacientes de forma a tornar-se num componente integral da gestão de toda a doença (Grossi, S.G. & Genco, R.J., 1994).

A infeção é considerada uma das principais causas de bebés com baixo peso à nascença e partos prematuros, responsáveis por 30% a 50% de todos os casos. Sendo a periodontite uma infeção existente na cavidade oral que pode ter repercussões a nível sistémico, entende-se que possa ter um papel desencadeador deste tipo de complicações (Offenbacher et al., 1996a). Um mecanismo possível começa com as endotoxinas resultantes de infeções por bactérias Gram-negativas (como a doença periodontal). Estas toxinas estimulam a produção de citocinas e prostaglandinas (IL-1 β , IL-6, and TNF- α) e, em quantidades suficientes, estimulam o trabalho de parto (Jeffcoat et al., 2001). Mediadores pro-inflamatórios podem ultrapassar a barreira placentária e causar toxicidade fetal, resultando em partos prematuros e baixo peso à nascença (Yeo et al., 2005).

g. Tratamento periodontal

A periodontite é considerada um flagelo que pode levar à perda total dos tecidos que suportam os dentes e por sua vez à perda das peças dentárias. Desta forma e tendo em conta que a etiologia da doença é primordialmente infecciosa (pela placa bacteriana), o tratamento concentra-se essencialmente em controlar a infeção e reduzir a inflamação dos tecidos (Negrato & Tarzia, 2010).

O tratamento para a gengivite e a periodontite pretende restabelecer a saúde periodontal, evitar a progressão da doença, prevenir a recorrência da doença, e preservar a dentição de modo saudável, funcional e confortável. Este objetivo pode ser conseguido por vários métodos, cirúrgicos ou não, que dependem da finalidade do tratamento (Pihlstrom et al., 2005).

Os procedimentos não-cirúrgicos têm como objectivo a descontaminação das bolsas periodontais e incluem profilaxia, destarização e alisamentos radiculares, antibióticos, uso adequado de antissépticos orais e educação para uma higiene oral adequada (Teeuw et al., 2010). Os métodos cirúrgicos são bastante utilizados com a finalidade de reduzir ou eliminar lesões residuais periodontais, e incluem a cirurgia de redução de bolsas, cirurgia regenerativa e cirurgia plástica periodontal (Negrato & Tarzia, 2010).

Um regime de higiene oral escrupuloso é considerado a única maneira de prevenir a formação de novos depósitos de cálculo dentário e reinfeção dos tecidos subgengivais. O uso de antibióticos sistémicos ou locais como coadjuvantes aos alisamentos radiculares é, segundo alguns autores, um pouco controverso na melhoria do estado periodontal (Jeffcoat et al., 2014). Contudo, os antibióticos sistémicos apresentam cada vez mais indicações específicas no tratamento periodontal (Teeuw et al., 2010).

O sucesso do tratamento periodontal depende muito da manutenção regular ou de terapia de suporte após o tratamento da doença, especialmente nos pacientes com controlo de placa inadequado em casa. As consultas posteriores ao tratamento periodontal devem ser planeadas de acordo com cada paciente e consistem essencialmente no tratamento mecânico das bolsas residuais, no reforço da motivação para uma higiene oral adequada e em esforços continuados para reduzir ou eliminar fatores de risco existentes. Nos pacientes com periodontite agressiva ou que tenham recorrência da doença, pode ser necessário utilizar antibióticos concomitantemente (Pihlstrom et al., 2005).

h. Efeitos do tratamento periodontal na inflamação sistémica

A produção de citocinas, prostaglandinas e, em alguns casos de reagentes de fase aguda tem um papel importante na patogenicidade da periodontite (Linden et al., 2008). Isto significa que apesar da natureza crónica da DP, elementos de fase aguda também têm

influência na sua imunopatogenicidade (Pepys & Hirschfield, 2003). Assim, conclui-se que a periodontite pode induzir uma resposta de fase aguda, aumentar o processo inflamatório sistémico e aumentar os níveis dos mediadores deste mesmo processo inflamatório. Deste modo, os níveis sistémicos dos mediadores inflamatórios podem ser afetados por infeções locais persistentes como a DP (Pepys & Hirschfield, 2003). Entre os elementos de fase aguda envolvidos no processo inflamatório, a PCR é um dos mais importantes.

A PCR é um dos mediadores não-específicos que podem ser produzidos em diversas situações inflamatórias. A sua concentração aumenta rapidamente com o início da inflamação e o aumento do seu nível sérico pode ser detetado após 6h. Os estímulos que levam à sua produção incluem trauma, infeção e/ou inflamação, tabaco, obesidade e hipóxia (Pepys & Hirschfield, 2003). Graças a esta característica de ser produzida em diversas situações, ela é um biomarcador fiável para propósitos clínicos em indivíduos assintomáticos. É produzida principalmente no fígado mas alguns estudos mostram que a gengiva humana tem a capacidade de a produzir *in situ*. Baseada em diferentes estudos, sabe-se que níveis elevados de PCR na periodontite podem explicar, parcialmente, a associação entre a DP e DCV (Pepys & Hirschfield, 2003). Devido ao facto de a periodontite estar associada a DCV e de diversos estudos mostrarem a associação da DP com o aumento do risco para a aterosclerose por exemplo, há também interesse em estudar a relação entre a DP e a PCR. A sua associação já foi demonstrada em diversos estudos (Noack et al., 2001; Wu et al., 2000).

Apesar do facto de a má higiene oral estar associada a níveis sistémicos mais elevados de PCR, a questão de que o tratamento periodontal pode levar à diminuição dos seus níveis ainda não pode ser respondida. É expectável que, devido ao aumento significativo dos níveis de PCR na presença da periodontite, o potencial para a redução com o tratamento seja maior em doentes periodontais (Ioannidou et al., 2006b; Sharma et al., 2016).

A destruição tecidual local que ocorre com a DP favorece a disseminação sistémica dos patogénios periodontais e dos seus produtos, como os LPS, o que leva à produção de mediadores como a PCR, IL-6, IL-1, TNF- α e de PGE-2 (Kshirsagar et al., 2007). Já foi demonstrado que a resposta inflamatória de fase aguda iniciada pela DP pode ser medida pelo nível sérico de PCR (Paraskevas et al., 2008).

Muitos estudos mostram que o tratamento periodontal melhora os níveis de PCR. Teixeira de Freitas et al. (2011), na sua meta-análise concluíram que o tratamento periodontal não-cirúrgico exerce um efeito redutor nos níveis séricos de PCR e o tipo e extensão do tratamento periodontal pode influenciar drasticamente os resultados dos estudos. Também D'Aiuto et al. (2005) e Paraskevas et al. (2008) reportaram que o tratamento periodontal inicial leva a uma redução dos níveis séricos de PCR.

Por outro lado, alguns estudos falharam em demonstrar este resultado positivo. Ioannidou et al. (2006) na sua meta-análise, por exemplo, não foram capazes de suportar a hipótese de que o tratamento periodontal reduz os níveis de PCR. Eles concluíram que a média dos valores de PCR pré-tratamento é um fator importante na avaliação dos resultados, o que significa que quando os pacientes tinham valores baixos de PCR pré-tratamento, os resultados finais não mostravam uma grande melhoria porque já eram reduzidos *a priori*. É de salientar que alguns estudos mostraram que a DP afetava significativamente os níveis de PCR apenas em pacientes com história aparente de acidentes tromboembólicos (Glurich I et al., 2002).

Yamazaki et al. (2005) também não conseguiram mostrar o efeito positivo do tratamento periodontal inicial nos níveis séricos de PCR numa população japonesa, ainda que houvesse uma tendência para o decréscimo desses níveis posteriormente ao tratamento periodontal. Estes resultados foram consistentes com os de Ide et al. (2003).

Vilela et al. (2011) comprovaram a redução de PCR, IL-6 e prohepcidina no grupo de doentes renais após tratamento periodontal. Não só os níveis de PCR mas também de inflamação foram reduzidos. Assim concluíram que o tratamento pode ser uma terapia de intervenção importante durante o tratamento dos doentes com DRC.

4. RELAÇÃO ENTRE A PERIODONTITE E A DOENÇA RENAL CRÔNICA

a. Influência da Periodontite na Doença Renal Crônica

A periodontite é uma disfunção crônica inflamatória e por isso tem sido associada com a aterosclerose e má-nutrição. As doenças cardiovasculares são a principal causa de mortalidade em pacientes com DRC e DRT (Kshirsagar et al., 2005).

Atualmente, a evidência tem apoiado a contribuição de infecções periodontais para inflamação sistêmica na população de DRC (Ioannidou et al., 2011a). A inflamação periodontal persistente, geralmente evidenciada por níveis elevados de citocinas séricas, é considerada um fator de risco não-tradicional para o desenvolvimento de DCV em pacientes com DRC (Sarnak et al., 2003).

A evidência epidemiológica baseada em estudos populacionais mostrou que a prevalência de periodontite variou entre 5,5-14,7% entre indivíduos com DRC (Ioannidou et al., 2011a; Fisher et al., 2011) sem avaliar qualquer estratificação racial. Ao examinar a prevalência de periodontite nas populações com DRT, outros grupos relataram alta prevalência, variando entre 29-64% (Akar et al. 2011). Embora fossem estudos com um tamanho de amostra pequeno e fatores de confusão pouco claros, eles ainda verificaram a ligação entre a função renal reduzida e a saúde oral (Akar et al., 2011). Ioannidou et al. (2011a) mostrou que a prevalência de periodontite foi significativamente maior em indivíduos com função renal reduzida em comparação com indivíduos com função renal normal independentemente de qualquer estratificação racial.

A incidência e a severidade da periodontite em doentes renais crônicos tem revelado resultados um pouco contraditórios entre os diferentes autores. Alguns estudos mostram maior prevalência da DP em doentes com DRC (Kshirsagar et al., 2007), enquanto outros não mostraram nenhuma diferença significativa na prevalência da DP entre doentes com e sem DRC (Marakoglu et al., 2003). Para além disso, estudos realizados no Brasil, Canadá, Turquia, EUA e Taiwan comprovam que a periodontite crônica severa é significativamente mais frequente em pacientes de hemodiálise e que, comparativamente, era mais severa e prevalente nestes casos (Craig, 2008; Duran et al., 2004; Chen et al., 2006). Da mesma forma, pacientes em hemodiálise apresentam uma

maior perda de inserção periodontal que são complementadas com uma frequente má higiene oral, acompanhada de inflamação gengival (Chen et al., 2006).

Chen et al. (2006) demonstraram que não só se observava uma comprometida saúde periodontal em pacientes em hemodiálise, como também a ausência de saúde periodontal se relacionava com marcadores de desnutrição e inflamação. Estes e outros autores especularam que o diagnóstico precoce e o tratamento da doença periodontal pode reduzir o alto impacto das doenças cardiovasculares neste grupo de pacientes.

A periodontite tem sido cada vez mais relatada como associada a DRC (Kshirsagar et al., 2005). Tanto a periodontite como a DRC são caracterizadas por inflamação crônica e de baixo grau. A inflamação persistente causada pela periodontite pode levar à disfunção endotelial e contribuir para o desenvolvimento da doença renal (Fisher et al., 2011).

Um mecanismo proposto para a influência de Periodontite na DRC é a inflamação sistêmica (Pihlstrom et al., 2005). Os patógenos periodontais têm a capacidade de aderir, invadir e proliferar em células endoteliais coronárias, conduzindo a um aumento do risco de formação de placas de ateroma e relaxamento dos vasos sanguíneos (Wahid et al., 2013; Pihlstrom et al. 2005). As doenças cardiovasculares e a DRC partilham vários fatores de risco. Deste modo pode assumir-se que a doença periodontal exerce um efeito semelhante nos vasos sanguíneos do rim. Portanto, parece razoável considerar que a inflamação periodontal também pode interagir com a DRC. (Chambrone et al. 2013). Os efeitos deletérios da inflamação sistêmica na função renal podem ocorrer durante o período ativo da DP e acumular durante a vida do indivíduo. A inflamação é um fator importante para prever o nível sérico de albumina nos pacientes a receber diálise (Grubbs et al., 2011).

Demonstrou-se que a periodontite pode levar a uma dispersão sistêmica (via corrente sanguínea) de alguns mediadores pró-inflamatórios produzidos localmente (por exemplo IL-1b, IL-6 e TNF-a) (Offenbacher et al. 1981). Estas citocinas podem estimular o sistema imunológico, modificar o metabolismo lipídico e aumentar a produção de processos inflamatórios mediados por citocinas (proteína C-reativa), levando a outras condições sistêmicas, como a disfunção endotelial, aterosclerose, doença

da artéria coronária e glomerulonefrite (Paraskevas et al. 2008, Artese et al. 2010, Chambrone et al. 2013).

Os marcadores séricos de inflamação em pacientes em hemodiálise que se relacionam, ou têm alguma relação com a DP são a PCR e a albumina (Menon et al., 2003). Os estudos dizem que os pacientes com DRT e que recebem hemodiálise apresentam os níveis de PCR elevados quando comparados com indivíduos saudáveis. Por seu lado, a periodontite está implicada no aumento sérico desta proteína (Menon et al., 2003). Apesar de a PCR ser um marcador importante, é um indicador vago, isto porque os seus níveis sobem em diversas situações, tais como outras infeções, em trabalhadores em zonas industriais e outras condições (Pepys et al., 2003). Não pode portanto ser levado como um indicador específico de inflamação em pacientes com DRT em terapia hemodialítica, já que os seus níveis sobem consoante outras condições sem ser a DRC. Pelo contrário, a albumina é um indicador específico do prognóstico da DRC e da qualidade da hemodiálise (Kshirsagar et al., 2007).

A hipoalbuminémia tem sido demonstrada como sendo um forte indicador e preditor de mortalidade em casos de falência renal crónica (Summers et al., 2007). A inflamação crónica parece ser a principal causa na maioria dos pacientes com baixos níveis de albumina. Alguns estudos sugerem que a hipoalbuminémia pode ser mais indicativa para a inflamação do que para o estado nutricional de um paciente, principalmente em doentes renais (Menon et al., 2003). Num estudo realizado nos EUA, numa população pediátrica que se iniciava no tratamento dialítico, foi observado que os pacientes com hipoalbuminémia tinham um risco superior de mortalidade quando comparado com aqueles que iniciaram a hemodiálise com os níveis de albumina regularizados (Wong et al., 2002). Concluiu-se também que a hipoalbuminémia é muito prevalente em doentes com falência renal.

Em casos de Periodontite severa, o aumento da inflamação sistémica pode levar a hipoalbuminémia em doentes com DRC, conduzindo ao agravamento do prognóstico de pacientes com DRT sob terapia hemodialítica (Kshirsagar et al., 2007). Kshirsagar AV et al. (2007) observaram que existe uma associação entre a Periodontite severa e a hipoalbuminémia num grupo de doentes que estavam sob tratamento hemodialítico durante muito tempo. Os doentes com DP eram três vezes mais propensos a apresentar baixos níveis de albumina sérica do que pacientes sem DP.

Deste modo, a periodontite crónica tem um papel importante na manutenção de pacientes em hemodiálise. Pode induzir uma resposta de fase aguda, incluindo aumentar os níveis de PCR, que por seu lado está intimamente ligada a complicações ateroscleróticas. O controlo da doença pode melhorar o nível de inflamação sistémica nesta população e reduzir o risco de complicações sistémicas associadas (Davidovich et al., 2005a).

O facto de a higiene oral se mostrar fraca em doentes com DRC aparenta ser uma fator a ter em conta e merece ser um aspeto a vigiar nestes doentes. Este problema demonstra a necessidade de uma atenção redobrada e de uma maior colaboração entre o médico geral, o nefrologista e o médico dentista.

b. Efeitos do tratamento periodontal na doença renal crónica/terminal

A evidência atual mostra que o tratamento periodontal conduz a alterações nos marcadores inflamatórios séricos de doentes com DRC e que o TP diminui os níveis séricos de PCR, IL-6 e LDL-colesterol (Nibali et al., 2012).

Lockhart et al. (2012) afirmaram que apesar de haver evidência de que as intervenções periodontais resultam numa redução da inflamação sistémica e disfunção endotelial, existe pouca evidência que mostre que estas intervenções previnam a aterosclerose ou modifiquem o seu desfecho.

Estudos de D'Aiuto et al., Vilela et al., Artese et al., entre outros, analisaram os níveis séricos de compostos como a PCR e IL-6 após a terapia periodontal e mostraram resultados variados (Tabela 4).

Autores	Participantes	Medidas	Resultados
D'Aiuto et al. (2004)	65	PCR, IL-6	Redução de ambos
Mattila et al. (2002)	35	PCR, Fibrinogénio	PCR diminuiu e Fibrinogénio sem alteração
Mercanoglu et al. (2004)	54	Disfunção endotelial	Melhoria após TP
Kadiroglu et al. (2006)	41	PCR, VHS e Hb	PCR, VHS diminuíram; Hb aumentou
Artese et al. (2010)	40	TFG	Melhorou significativamente após TP
Radafshar et al. (2010)	35	PCR	Diminuiu significativamente após TP
Vilela et al. (2011)	56	PCR, IL-6 e Prohepcidina	PCR, IL-6 e Prohepcidina diminuíram

Tabela 4: Estudos referentes ao efeito do tratamento periodontal em doentes com Doença Renal Crónica.

PCR: Proteína C-reativa; IL-6: Interleucina-6; TFG: Taxa de filtração glomerular; TP: Tratamento periodontal; Hb: Hemoglobina; VHS: Velocidade de hemossedimentação.

Pode ser visto que a maioria dos resultados individuais dos estudos observacionais sustentam a hipótese de que sujeitos com periodontite têm um risco acrescido de DRC, mesmo após ajustes estatísticos para outros potenciais fatores de risco independentes.

Kadiroglu et al. (2006) mostraram resultados interessantes, reportando uma diminuição surpreendente de três vezes dos níveis séricos de PCR e um aumento dos níveis de hemoglobina em pacientes sob hemodiálise, após 4-6 semanas de tratamento periodontal. D'Aiuto et al. (2004) mostrou também uma diminuição nos níveis de PCR após tratamento periodontal, mas os resultados não coincidem com os de alguns investigadores, já que alguns não reportaram quaisquer alterações significativas nos

marcadores séricos após tratamento periodontal (Davidovich et al., 2005a). Outro estudo mostra que a terapia periodontal tem um efeito positivo na TFG em doentes renais (Pihlstrom et al., 2005). Vilela et al. (2011) demonstrou também uma diminuição significativa dos níveis de prohepcidina nestes pacientes, depois do tratamento periodontal.

Em 2010, Artese et al. compararam o efeito do tratamento periodontal não-cirúrgico em pacientes com periodontite crónica saudáveis e pacientes com periodontite crónica com DRC em pré-diálise. Observou uma melhoria nos parâmetros clínicos periodontais e uma melhoria na TFG após o tratamento, corroborando com os achados de Graziani (2015) que, apesar de não terem observado nenhuma alteração a nível da TFG, observaram uma redução significativa dos níveis de Cistatina C, um marcador de função renal, o que sugere que o tratamento periodontal pode, de facto, trazer benefícios para a função renal e as suas complicações.

c. Influência da Doença Renal crónica na Periodontite

A doença renal crónica e periodontite têm se mostrado como duas entidades interrelacionadas e mostram ter efeitos recíprocos significativos. A doença renal crónica e a terapia de substituição renal podem afetar os tecidos orais e podem influenciar muito a abordagem odontológica do paciente renal (Craig, 2008).

Num estudo de Ioannidou et al. (2013), numa amostra nacionalmente representativa de adultos mexicano-americanos, observaram que a prevalência de periodontite aumentou com a diminuição dos níveis de função renal. Em comparação com indivíduos com função renal normal, indivíduos com função renal reduzida apresentaram maior prevalência de periodontite. Um modelo de regressão logística multivariada mostrou que os mexicano-americanos com função renal reduzida eram 2 vezes mais propensos a ter periodontite em comparação com os mexicano-americanos com função renal normal depois de ajustar os possíveis fatores de confusão, particularmente a diabetes.

Apesar disso, há também estudos que não apresentam associações significativas entre DP e DRT (Castillo et al., 2007). No entanto, estes estudos de Espanha e da Holanda não têm amostras de pacientes tão grandes como os estudos que concluem a maior

prevalência da DP nestes doentes. Estes resultados podem também dever-se ao facto de terem sido apenas realizados em países desenvolvidos, onde o cuidado com a higiene oral é uma realidade diferente de países em desenvolvimento, como o Taiwan por exemplo.

Têm sido propostas diversas razões para as manifestações da DRC na cavidade oral, sendo as mais reportadas: níveis de placa muito aumentados, cálculo e inflamação gengival. Os doentes em terapia hemodialítica apresentam-se num estado de falência renal, o que resulta num síndrome urémico. A urémia tem sido associada a uma disfunção imunológica que afeta as funções linfocitárias e monocitárias. Assim, se a urémia provoca o aumento gengival observado nesta população, uma terapia renal tradicional aumentada deveria estar associada ao aumento da inflamação gengival e da incidência e severidade da DP (Craig, 2008). Este aumento tem sido reportado por alguns estudos (Davidovich et al., 2005a; Chen et al., 2006) mas nem todos apresentam os mesmos resultados (Naugle et al., 1998; Marakoglu et al., 2003). A hipótese consiste em que uma das principais sequelas decorrentes da desregulação induzida pela urémia no sistema imunológico seria um aumento nas infecções oportunistas, como a periodontite crónica, uma doença comum, polimicrobiana e predominantemente Gram-negativa (Ioannidou et al., 2013).

Para além do síndrome urémico, a presença de doenças como a Diabetes Mellitus pode contribuir para o aumento da inflamação gengival reportada em doentes em hemodiálise, especialmente tendo em conta a elevada incidência da Diabetes Mellitus em doentes com DRT e a forte associação entre esta e a DP na população em geral (Grossi et al., 1994). Chuang et al. (2005) compararam indivíduos de uma população com DRT, onde 43 eram diabéticos e 85 não eram. O baixo fluxo salivar e pH reduzido foram associados a um índice de cárie aumentado presente nos doentes, mas não houve diferença na taxa de inflamação gengival nem periodontite.

O hiperparatiroidismo secundário causado por alterações na homeostase do cálcio tem sido sugerida como uma causa possível para o aumento de volume gengival e possível reabsorção óssea em pacientes com DRT e terapia de hemodiálise. Porém, um estudo de Frankenthal et al. (2002), onde indivíduos com hiperparatiroidismo secundário e DRT foram comparados com pacientes sem DRT, não tendo sido encontradas associações entre o nível da hormona paratiroideia e o grau de reabsorção óssea e profundidade das bolsas periodontais.

Por fim, a grande carga emocional e psicológica que uma situação precária como a DRT acarreta, irá influenciar a disponibilidade do doente para a realização de uma adequada higiene oral, acabando esta por deixar de ser uma prioridade, ficando muito mais difícil a manutenção da boa higiene, tão fundamental nestes casos. Para suportar este facto, Naugle et al. reportaram a diminuição da utilização dos serviços de cuidados orais em pacientes com DRT e em terapia hemodialítica (Naugle et al., 1998).

Apesar de não poder ser concluído ainda que a periodontite é mais prevalente e mais severa em pacientes com DRT em terapia hemodialítica, é importante notar que os dados que associam as duas positivamente advém de amostras maiores de populações em hemodiálise (Craig, 2008). A inclusão de um maior número de sujeitos numa amostra populacional é um fator crucial em estudos epidemiológicos que englobam doenças complexas como as DRC e a DRT. Fatores como a alta prevalência de diabetes mellitus, tabaco, o estado da diálise, a idade e o grau de gestão das complicações da DRT podem influenciar os resultados e fazer com que a concordância entre resultados não tenha sido ainda obtida. Pelo facto desta população ser candidata a transplantação renal e da periodontite ter implicação na inflamação sistémica, é importante avaliar e manter a saúde periodontal desta população em risco (Craig, 2008).

i. Efeitos da Doença Renal terminal na cavidade oral

No passado recente, têm sido feitos estudos sobre os efeitos da DRC na cavidade oral e sobre os efeitos das doenças orais no prognóstico de doentes com doença renal terminal. Estudos mostraram que a DRC tem efeito sobre os dentes, mucosa oral, periodonto, glândulas salivares e língua, resultando num efeito negativo sobre a higiene e o estado geral da cavidade oral nestes pacientes (Summers et al., 2007). Muitos estudos e casos clínicos têm sido realizados onde são observadas estas manifestações. Índices elevados de placa têm sido associados a pacientes em hemodiálise e a higiene oral tem sido negligenciada por parte dos pacientes com DRT.

Um dos efeitos mais marcantes é a hipoplasia do esmalte dentário, que está associada a este estágio devido à interferência na formação e na mineralização do esmalte (Wahid et al., 2013; Proctor et al., 2005). Outras manifestações da DRT com terapia de hemodiálise são xerostomia, calcificações dos canais radiculares, pH anormal da saliva e atraso anormal na erupção dentária (Proctoret al., 2005; Wahid et al., 2013).

Xerostomia, ou sensação de boca seca, é frequente e uma importante queixa entre pacientes em hemodiálise (Proctor et al. 2005). Tanto a xerostomia como a sede se relacionam com o aumento de peso interdialítico em pacientes em hemodiálise, um fator de risco para a morbidade cardiovascular (Bots et al. 2004). Estratégias para aliviar a xerostomia podem incluir recomendar mascar pastilhas, ou, talvez menos efetivamente, um substituto salivar (Bots et al. 2005). Pacientes que se queixam de boca seca precisam de uma revisão dentária regular, porque a xerostomia crônica predispõe pacientes a sialadenite, cárie, inflamação gengival e infecção. (Summers et al. 2007). A xerostomia (e a própria urémia) também pode dar origem ao mau gosto e mau odor oral que alguns dos pacientes experienciam. Isso pode manifestar-se como um odor a amoníaco, sensação de sabor alterada ou um gosto metálico (Summers et al. 2007). Novamente, uma boa higiene oral deve ser enfatizada, e mascar pastilha pode aliviar os sintomas.

Para além disso, é necessário ter em conta que estes pacientes podem apresentar hemorragia prolongada, precisar de alterações na medicação devido à reduzida TFG, apresentar perda de compostos com baixo peso molecular através da diálise e fazer profilaxia antibiótica para proteger os pontos de acesso vasculares. (Kerr, 2001). Muitas vezes estes doentes estão submetidos a terapia imunossupressora, em consequência do transplante renal, o que pode conduzir a situações de aumento do volume gengival com aumento do nível de placa, tártaro e inflamação gengival (Craig, 2008).

O aumento de volume gengival secundário a inibidores de calcineurina e bloqueadores dos canais de cálcio é o efeito mais reportado da DRT nos tecidos periodontais. O crescimento gengival associado a estes medicamentos pode ser severo e o seu tratamento passa quase sempre pela excisão cirúrgica (Craig, 2008). Nos doentes transplantados também se pode observar esta situação clínica em consequência do uso de imunossupressores, como a ciclosporina. Muitos estudos indicam que este aumento de volume está associado ao aumento da dosagem de ciclosporina (usada em doentes com transplante renal), à maior quantidade de placa bacteriana e inflamação gengival e é mais comum em pacientes jovens. A melhoria da higiene oral apresenta-se como sendo fulcral na diminuição da incidência destes casos de aumento de volume gengival (Nylund et al., 2017). Bochechos com clorexidina também pode ser benéfico. Um estudo recente de Nylund et al. (2017) teve como objetivo comparar a higiene oral de doentes com DRC pré-diálise e pós-transplantação na Finlândia, durante 157 meses e observar as diferenças entre nefropatia diabética e outros doentes com doenças renais no follow-up. No estado

inicial em pré-diálise, os doentes tinham tártaro e bolsas periodontais profundas e apresentavam os índices usados, como o fluxo salivar e o número de dentes, entre outros, significativamente mais altos quando comparado com o follow-up. No follow-up os doentes com nefropatia diabética tinham mais frequentemente crescimento de *Candida*, mais placa, maior consumo de medicamentos e um nível mais baixo de saliva estimulada, quando comparados com pacientes com outras doenças renais. Este estudo confirma o facto de ser importante manter uma boa higiene oral nestes pacientes, tratando os focos infecciosos no pré-diálise, evitando assim complicações mais graves no pós-transplante.

A infeção fúngica é também uma manifestação frequente nestes pacientes, nomeadamente a candidíase oral (20-30% dos casos) (Summers et al., 2007). A infecção por *Candida* pode apresentar-se como queilite angular, pseudomembranosa ou ulceração eritematosa, ou infecção atrófica crónica (Summers et al., 2007). A infecção por fungos orais é frequentemente encontrada em conjunto com uma infecção oculta do esôfago. Uma história de odinofagia deve alertar os clínicos para a possibilidade de candidíase sistémica. A prevenção com pastilhas ou elixires antifúngicos são simples e eficazes no período inicial pós-transplante (quando as doses de corticosteróides são mais altas). O tratamento depende da gravidade: as pastilhas podem curar infecções ligeiras, mas podem ser necessários anti-fúngicos orais (particularmente se houver suspeita de infecção esofágica) (Summers et al., 2007). Uma infecção viral pelo vírus do herpes simplex, por exemplo costumava ser comum e muitas vezes problemático em doentes transplantados; o uso de agentes anti-herpéticos, como o aciclovir, reduziram significativamente a frequência dessas infecções (Summers et al., 2007). A infecção pelo citomegalovírus muitas vezes apresenta ulceração oral, geralmente no contexto de uma doença tecidular invasiva noutro local do corpo. O sarcoma de Kaposi manifesta-se na cavidade oral frequentemente como resultado de infecção pelo vírus do herpes tipo 8 humano. Como tratamento, a imunossupressão baseada em regimes de sirolimus podem levar à remissão de lesões (Summers et al., 2007). O carcinoma de células escamosas do lábio inferior, por exposição solar, é consideravelmente mais frequente do que na população normal (Summers et al., 2007). Há a necessidade de os pacientes entenderem a importância da proteção solar, bem como evitar fumar, já que é um conhecido fator de risco para cancro oral. A infeção do vírus herpes simplex, o vírus de Epstein-Barr e o vírus herpes humano-8 está associada a malignidades orais, incluindo o linfoma não-Hodgkin (Summers et al., 2007).

d. Cuidados no tratamento dentário em pacientes com doença renal crónica/terminal

Os pacientes com DRC exigem considerações e uma atenção especial no que diz respeito ao tratamento odontológico, não só devido às condições inerentes à doença e às suas múltiplas manifestações, mas também pelos efeitos colaterais e características dos tratamentos que recebem.

1. A consulta com o nefrologista fornece informações sobre o estado da doença, o tipo de tratamento, o melhor momento para tratamentos dentários, ou o médico complicações que podem surgir (Davidovich et al., 2005a). Qualquer modificação na medicação usual usada pelos pacientes ou de outros Os aspectos do seu tratamento devem primeiro ser consultados com o nefrologista (Gudapati et al., 2002).
2. Uma boa cooperação entre médicos e médicos dentistas é imprescindível para melhorar a qualidade da saúde geral e oral do paciente e a criação de um programa de cuidados dentários no contexto de uma abordagem multidisciplinar da doença é fundamental (Atassi et al., 2002).
3. Antes de qualquer tratamento dentário invasivo, o médico dentista deve ter na sua posse o hemograma, juntamente com os testes de coagulação, de modo a observar as possíveis alterações hematológicas (Gudapati et al., 2002).
4. É essencial eliminar qualquer infecção oral o mais cedo possível (De Rossi et al., 1996), considerando a profilaxia antibiótica quando a hemorragia e/ou risco de septicemia é esperado (extrações, tratamentos periodontais, endodontia e cirurgia periapical, colocação de ortodontia cintas, tartrectomia quando se espera hemorragia, cirurgia de implante e o reimplante de avulsão dentes) (Werner & Saad., 1999).
5. A pressão sanguínea deve ser monitorizada antes e durante o tratamento, com a ajuda de sedativos para diminuir a ansiedade (De Rossi et al., 1996).
6. O metabolismo e a eliminação de certos medicamentos são alterados em situações de insuficiência renal. Nestes casos é necessário um ajuste da dosagem e da sua frequência. A administração de antibióticos aminoglicosídicos e tetraciclina deve ser evitado, devido à nefrotoxicidade (Gudapati et al., 2002; De Rossi et al., 1996).

As penicilinas, a clindamicina e as cefalosporinas podem ser administradas nas doses usuais e são os antibióticos de escolha, embora haja a necessidade de prolongar o intervalo de dosagem (De Rossi et al., 1996).

Quanto aos analgésicos, o paracetamol é o analgésico não-opiídeo de escolha em casos de dor episódica. A aspirina possui uma atividade antiplaquetária e, como tal, deve ser evitada em pacientes urémicos (Kerr 2001).

Quanto aos restantes antiinflamatórios não esteróides (indometacina, ibuprofeno, naproxeno e sódio diclofenaco), a redução da dose ou mesmo a não administração é indicada nos estágios mais avançados da insuficiência renal (Gudapati et al., 2002; De Rossi et al., 1996), uma vez que eles inibem as prostaglandinas e geram um efeito hipertensivo (Gudapati et al., 2002).

Os benzodiazepínicos podem ser prescritos sem a necessidade de ajustes de dose, embora possam ocorrer episódios de sedação excessiva (Gudapati et al., 2002; De Rossi et al., 1996).

Os opiídeos (codeína, morfina, fentanil) são metabolizados pelo fígado, e geralmente não requerem ajuste de dose (Gudapati et al., 2002; De Rossi et al., 1996).

Os doentes em diálise têm um risco de hemorragia maior devido a uma anemia secundária à deficiente eritropoiese (Gudapati et al., 2002; Davidovich et al., 2005a), sendo que a homeostasia fica alterada como resultado da disfunção plaquetária (Davidovich et al., 2005a; Kerr, 2001) e dos anticoagulantes usados na terapia de diálise. O trauma mecânico ao qual as plaquetas estão sujeitas durante a diálise pode reduzir a sua contagem. Além disso, observa-se uma diminuição na capacidade de adesão das plaquetas, juntamente com uma menor disponibilidade de factor plaquetário 3 e aumento da fragilidade capilar. Todos estes fatores podem levar a um aumento do risco de hemorragia (De Rossi et al., 1996).

Assim, é aconselhável a realização de tratamento dentários em dias sem diálise, para garantir a ausência de heparina circulante, que tem uma meia-vida de cerca de quatro horas (Proctor et al., 2005). De qualquer forma, antes de procedimentos invasivos é importante solicitar um hemograma e os testes de coagulação (De Rossi et al., 1996). Para garantir que a hemostase local podem ser usadas medidas como: compressão mecânica,

suturas (De Rossi et al., 1996), trombina tópica, colágeno microfibrilar e celulose regenerada oxidada.

Apesar de haver alguma controvérsia quanto à profilaxia antibiótica como prevenção da endocardite bacteriana em pacientes dializados, a endocardite é sem dúvida uma complicação nestes pacientes. (De Rossi et al., 1996; Werner & Saad, 1999). Assim a administração oral de 2g de amoxicilina deve ser feita, uma hora antes do procedimento dentário. Em casos de alergia à penicilina, deve ser administrada clindamicina por via oral, 600mg uma hora antes do procedimento.

Nos doentes transplantados, é necessário realizar um check-up geral antes da transplantação, com o objetivo de eliminar qualquer foco infeccioso. Desta forma, qualquer dente com mau prognóstico deve ser extraído (Gudapati et al., 2002; Davidovich et al., 2005a; Proctor et al., 2005). O potencial de infecções oportunistas nestes doentes é muito elevado, já que estão sob terapia imunossupressiva. Assim, está indicada a profilaxia antibiótica antes de qualquer tratamento dentário mais invasivo (Gudapati et al., 2002). Nos primeiros seis meses após a transplantação, estes doentes devem evitar qualquer procedimento dentário (Gudapati et al., 2002).

5. CONCLUSÃO

A relação entre a doença periodontal e a doença renal crónica tem sido estudada por diversos investigadores e cada vez mais se confirma que existe de facto uma interação entre ambas.

O tratamento periodontal tem-se mostrado como um fator importante na redução de marcadores séricos inflamatórios, como a CRP. Têm sido relatados diversos resultados, alguns afirmando que, de facto há uma redução dos níveis de CRP com o tratamento não-cirúrgico, embora outros não apresentem resultados estatisticamente significativos. É certo que a condição da periodontite leva a um aumento da inflamação sistémica e, consequentemente dos níveis de CRP. Por isso, seria expectável que o tratamento desta conduzisse à redução destes níveis inflamatórios. No entanto, este benefício só pode ser avaliado no futuro por ensaios clínicos bem controlados.

Devido ao facto de existir um risco aumentado de mortalidade por complicações ateroscleróticas nestes pacientes, pela forte associação entre o aumento da inflamação e as complicações ateroscleróticas e sendo a periodontite responsável por uma inflamação sistémica, o estado da periodontite e o seu controlo assume um papel importante em doentes renais crónicos e necessitam de ser cuidadosamente monitorizados. A periodontite tem uma forte influência no aumento da mortalidade em indivíduos com doença renal crónica, principalmente nos estágios finais (estágio 3-5). Para além disso, os estudos mostram que a periodontite tem tendência a ser mais severa quanto mais severa for a doença renal, para além do facto de estes pacientes terem uma maior prevalência para a DP.

Por seu lado, a doença renal terminal pode ter efeitos significativos na saúde periodontal e oral, tais como aumento do volume gengival em pacientes que estão sob efeitos de inibidores de calcineurina e/ou inibidores dos canais de cálcio, xerostomia, alteração do pH da saliva, calcificações dos canais radiculares, atrasos na erupção dentária e hipoplasia do esmalte. Grande parte dos estudos epidemiológicos relatam um aumento dos níveis de placa, tártaro e inflamação gengival em populações com doença renal terminal e este facto deve-se em grande parte à medicação e à falta de cuidado com a

higiene oral por parte destes pacientes. O aumento do volume gengival está associado ao aumento da dosagem de ciclosporina, usada em doentes renais terminais e a melhoria da higiene oral mostra-se fulcral na redução da incidência destes casos.

O papel do tratamento periodontal em doentes renais crónicos assume-se como fundamental e apresenta muito bons resultados na melhoria da redução da inflamação sistémica e dos seus marcadores, tais como a proteína C-reativa, a Interleucina-6 e hipoalbuminémia. Assim, e devido ao facto de os níveis de higiene oral em pacientes renais crónicos ser deficiente, o tratamento periodontal, bem como os cuidados de higiene oral básicos, são aspetos fulcrais a ter em conta nestes pacientes. Este aspeto merece uma atenção redobrada e de uma maior colaboração entre os grupos de médicos que acompanham este grupo de doentes, nomeadamente os nefrologistas, médico geral e o médico dentista.

Assim se entende a extrema importância de uma análise, não só oral, mas também sistémica dos nossos pacientes. Só conhecendo as diversas patologias e as suas possíveis interações com a cavidade oral, podemos realizar os tratamentos dentários de uma forma adequada e eficaz, enquadrando sempre o perfil sistémico dos doentes na nossa abordagem. Além disso, temos de entender o papel preponderante e absolutamente imprescindível que o controlo e tratamento de determinadas patologias da cavidade oral podem ter a nível da saúde sistémica.

6. BIBLIOGRAFIA

- Akar, H., Akar, G.C., Carrero, J.J., Stenvinkel, P. & Lindholm, B. (2011, Janeiro). *Clin J Am Soc Nephrol*. 6(1):218-26.
- Almeida, R.F., Pinho, M.M., Lima, C., Faria, I., Santos, P. & Bordalo, C. (2006). Associação entre doença periodontal e patologias sistémicas. *Rev Port Clin Geral*;22:379-90.
- Armitage, G. C. (1999). Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Annals of Periodontology*. 4, 1–6.
- Armitage, G. C. (2004). Periodontal diagnoses and classification of periodontal diseases. *Periodontology 2000*. 34, 9–21.
- Artese, H.P., Sousa, C.O., Luiz, R.R., Sansone, C. & Torres, M.C.M.B. (2010, Out-Dez.). Effect of non-surgical periodontal treatment on chronic kidney disease patients. *Braz Oral Res*. 24(4):449-54.
- Atassi F. (2002, Maio). Oral home care and the reasons for seeking dental care by individuals on renal dialysis. *J Contemp Dent Pract*. 15;3(2):31-41.
- Bots, C.P., Brand, H.S., Veerman, E.C., Valentijn-Benz, M., Van Amerongen, B.M., Valentijn R.M., ... Amerongen, A.V.(2004). Interdialytic weight gain in patients on hemodialysis is associated with dry mouth and thirst. *Kidney Int*. 66:1662-1668.
- Bots, C.P., Brand, H.S., Veerman, E.C., Valentijn-Benz, M., Van Amerongen, B.M., Nieuw Amerongen, A.V., ... ter Wee, P.M. (2005). The management of xerostomia in patients on haemodialysis: comparison of artificial saliva and chewing gum. *Palliat Med*. 19:202-207.
- Cardozo, M.T., Vieira, I.O. & Campanella, L.C.A. (2006). Alterações nutricionais em pacientes renais crônicos em programa de hemodiálise. *Rev. Bras. Nutr. Clin*. 21(4):284-9,
- Castillo, A., Mesa, F., Liebana, J., Garcia-Martinez, O., Ruiz, S., Garcia-Valdecasas, J. & O'Valle, F. (2007). Periodontal and oral microbiological status of an adult

- population undergoing haemodialysis: A cross-sectional study. *Oral Dis.* 13(2):198-205.
- Chambrone, L., Pannuti, C. M., Guglielmetti, M. R. & Chambrone, L. A. (2011). Evidence grade associating periodontitis with preterm birth and/or low birth weight: II. a systematic review of randomized trials evaluating the effects of periodontal treatment. *Journal of Clinical Periodontology.* 38, 902–914.
- Chambrone, L., Foz, A.M., Guglielmetti, M.R., Pannuti C.M., Artese, H.P.C., Feres, M. & Romito, G.A. (2013). Periodontitis and chronic kidney disease: a systematic review of the association of diseases and the effect of periodontal treatment on estimated glomerular filtration rate. *J Clin Periodontol.* 40: 443–456.
- Chapple, I. L. C., Van der Weijden, F., Dorfer, C., Herrera, D., Shapira, L., Polak, D., ... Graziani, F. (2015). Primary prevention of periodontitis: managing gingivitis. *Journal of Clinical Periodontology.* 42, S71–S76.
- Chen, L.P., Chiang, C.K., Chan, C.P., Hung, K.Y. & Huang, C.S. (2006). Does periodontitis reflect inflammation and malnutrition status in hemodialysis patients? *Am J Kidney Dis.* 47(5):815-822.
- Chuang, S.F., Sung, J.M., Kuo, S.C., Huang, J.J. & Lee, S.Y. (2005). Oral and dental manifestations in diabetic and nondiabetic uremic patients receiving hemodialysis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 99:689–695.
- Craig, R.G., Spittle, M.A. & Levin, N.W. (2002). Importance of periodontal disease in the kidney patient. *Blood Purif.* 20:113–19.
- Craig, R.G. (2008). Interactions between chronic renal disease and periodontal disease. *Oral Dis.* 14(1):1-7.
- D’Aiuto, F., Parkar, M., Andreou, G., Brett, P.M., Ready, D. & Tonetti, M.S. (2004). Periodontitis and atherogenesis: causal association or simple coincidence? *J Clin Periodontol.* 31(5):402-11.
- D’Aiuto, F., Nibali, L., Parkar, M., Suvan, J. & Tonetti, M.S. (2005). Short-term effects of intensive periodontal therapy on serum inflammatory markers and cholesterol. *J Dent Res.* 84(3):269-73.

- Davidovich, E., Davidovits, M., Eielman, E., Schwartz, Z. & Bimstein, E. (2005a). Pathophysiology, therapy, and oral implications of renal failure in children and adolescents: an update. *Pediatr Dent*. 27: 98–106.
- Davidovich, E., Schwarz, Z., Davidovitch, M., Eidelman, E. & Bimstein, E. (2005b). Oral findings and periodontal status in children, adolescents and young adults suffering from renal failure. *J Clin Periodontol*. 32(10):1076-1082.
- De Rossi, S.S. & Glick, M. (1996, Fevereiro). Dental considerations for the patient with renal disease receiving hemodialysis. *J Am Dent Assoc*. 127(2):211-9.
- Eke, P.I., Dye, B.A., Wei, L., Slade, G.D., Thornton-Evans, G.O., Borgnakke, W.S., ... Genco, R.J. (2015). Update on Prevalence of Periodontitis in Adults in the United States: NHANES 2009 to 2012. *J Periodontol*. 86:611-22.
- Fisher, M.A., Taylor, G.W., West, B.T. & McCarthy, E.T. (2011, Fevereiro). Bidirectional relationship between chronic kidney and periodontal disease: a study using structural equation modeling. *Kidney Int*. 79(3):347-55.
- Forner, L., Larsen, T., Kilian, M. & Holmstrup, P. (2006). Incidence of bacteremia after chewing, tooth brushing and scaling in individuals with periodontal inflammation. *J Clin Periodontol*. 33(6):401-7.
- Frankenthal, S., Nakhoul, F., Machtei, E.E., Green, J., Ardekian, L., Laufer, D. & Peled, M. (2002). The effect of secondary hyperparathyroidism and hemodialysis on alveolar bone and periodontium. *J Clin Periodontol*. 29: 479– 483.
- Freitas, C.O., Gomes-Filho, I.S. & Naves, R.C. (2012). Influence of periodontal therapy on C-reactive protein level: a systematic review and meta-analysis. *J Appl Oral Sci*. 20(1):1–8.
- Genco, R.J. (1996, Outubro 1). Current View of Risk Factors for Periodontal Diseases*. *J Periodontol*. 67(10s):1041–9.
- Genco, R.J., Offenbacher, S. & Beck, J. (2002). Periodontal disease and cardiovascular disease: epidemiology and possible mechanisms. *J Am Dent Assoc*. 133(Suppl):14S-22S.
- Gjerme, P. (1998). Epidemiology of periodontal diseases in Europe. *J Parodontol d'Implantol Orale*. 17:111–121.

- Glurich, I., Grossi, S., Albini, B., Ho, A., Shah, R., Zeid, M., ... De Nardin, E. (2002). Systemic inflammation in cardiovascular and periodontal disease: comparative study. *Clin Diagn Lab Immunol*. 9:425–432.
- Grossi, S.G. & Genco, R.J. (1998, Julho 1). Periodontal Disease and Diabetes Mellitus: A Two-Way Relationship. *Ann Periodontol*. 3(1):51–61.
- Grubbs, V., Plantinga, L.C., Crews, D.C., Bibbins-Domingo, K., Saran, R., Heung, M., ... Powe, N.R. (2011). Vulnerable populations and the association between periodontal and chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 6(4):711–717.
- Grubbs, V., Vittinghoff, E., Taylor, G., Kritz-Silverstein, D., Powe, N., Bibbins-Domingo, K., ... Cummings, S.R. (2016). The association of periodontal disease with kidney function decline: a longitudinal retrospective analysis of the MrOS dental study. *Nephrol Dial Transplant*. 31:466–72.
- Grubbs, V., Garcia, F., Jue, B.L., Vittinghoff, E., Ryder, M., Lovett, D., ... Powe, N.R. (2017, Fevereiro). The Kidney and Periodontal Disease (KAPD) study: A pilot randomized controlled trial testing the effect of non-surgical periodontal therapy on chronic kidney disease. *Contemp Clin Trials*. 53:143–150.
- Gudapati, A., Ahmed, P. & Rada, R. (2002 Nov-Dez). Dental management of patients with renal failure. *Gen Dent*. 50(6):508–10.
- Haffajee, A.D. & Socransky, S.S. (1994). Microbial etiological agents of destructive periodontal diseases. *Periodontol 2000*. 5:78–111.
- Hamid, M.J., Dummer, C.D. & Pinto, L.S. (2006). Systemic conditions, oral findings and dental management of chronic renal failure patients: general considerations and case report. *Braz Dent J*. 17:166–70.
- Haraszthy, V.I., Zambon, J.J., Trevisan, M., Zeid, M. & Genco, R.J. (2000). Identification of periodontal pathogens in atheromatous plaques. *J Periodontol*. 71(10):1554–60.
- Ide, M., McPartlin, D., Coward, P.Y., Crook, M., Lumb, P. & Wilson, R.F. (2003). Effect of treatment of chronic periodontitis on levels of serum markers of acute-phase inflammatory and vascular responses. *J Clin Periodontol*. 30:334–340.

- Ioannidou, E., Malekzadeh, T. & Dongari-Bagtzoglou, A. (2006). Effect of periodontal treatment on serum C-reactive protein levels: A systematic review and meta-analysis. *J Periodontol.* 77(10):1635–1642.
- Ioannidou, E. & Swede, H. (2011a). Disparities in periodontitis prevalence among chronic kidney disease patients. *J Dent Res.* 90(6):730-4.
- Ioannidou, E., Swede, H. & Dongari-Bagtzoglou, A (2011b). Periodontitis predicts elevated C-reactive protein levels in chronic kidney disease. *J Dent Res.* 90(12):1411-5.
- Ioannidou, E., Hall, Y., Swede, H., & Himmelfarb, J. (2013). Periodontitis associated with chronic kidney disease among Mexican Americans. *J Public Health Dent.* 73:112–19.
- Lindhe, J., Karring, T. & Lang, N.P.(2005). *Tratado de Periodontia Clínica e Implantologia Oral* (4a ed.). Rio de Janeiro: Guanabara Koogan.
- Jeffcoat, M.K., Geurs, N.C., Reddy, M.S., Cliver, S.P., Goldenberg, R.L. & Hauth, J.C. (2001, Julho). Periodontal infection and preterm birth: results of a prospective study. *J Am Dent Assoc.* 132(7):875-80.
- Jeffcoat, M.K., Jeffcoat, R.L., Gladowski, P.A., Bramson, J.B. & Blum, J.J. (2014, Agosto). Impact of periodontal therapy on general health: evidence from insurance data for five systemic conditions. *Am J Prev Med.* 47(2):166-74.
- Kadiroglu, A.K., Kadiroglu, E.T., Sit, D., Dag, A. & Yilmaz, M.E. (2006). Periodontitis is an important and occult source of inflammation in hemodialysis patients. *Blood Purif.* 24(4):400-404.
- Kerr, R.A. (2001). Update on renal disease for the dental practitioner. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 92: 9–16.
- Kshirsagar, A.V., Craig, R.G., Beck, J.D., Moss, K., Offenbacher, S., Kotanko, P. & Falk, R.J. (2007). Severe periodontitis is associated with low serum albumin among patients on maintenance hemodialysis therapy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2(2):239-244.
- Levey, A.S., Coresh, J., Balk, E., Kausz, A.T., Levin, A., Steffes, M.W., ... Eknoyan, G. (2003, Julho 15). National Kidney Foundation. National Kidney Foundation

- practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med.* 139(2):137-47.
- Levey, A.S., Eckardt, K.U., Tsukamoto, Y., Levin, A., Coresh, J., Rossert, J., ... Eknoyan, G. (2005, Junho). Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int.* 67(6):2089-100.
- Linden, G.J., McClean, K., Young, I., Evans, A. & Kee, F. (2008). Persistently raised C-reactive protein levels are associated with advanced periodontal disease. *J Clin Periodontol.* 35:741-747.
- Lindhe, J. (2003). *Clinical Periodontology and Implant Dentistry* (4th ed.). Oxford, UK: Blackwell.
- Lockhart, P.B., Bolger, A.F., Papapanou, P.N., Osinbowale, O., Trevisan, M., Levison, M.E., ... Baddour, L.M. (2012). Periodontal disease and atherosclerotic vascular disease: does the evidence support an independent association? A scientific statement from the *American Heart Association.* 125: 2520–2544.
- Loos, B.G., Craandijk, J., Hoek, F.W., Wertheim-van Dillen, P.M. & Van der Velden, U. (2000). Elevation of systemic markers related to cardiovascular diseases in the peripheral blood of periodontitis patients. *J Periodontol.* 71(10):1528-34.
- Marakoglu, I., Gursoy, U.K., Demirel, S. & Sezer, H. (2003). Periodontal status of chronic renal failure patients receiving hemodialysis. *Yonsei Med J.* 44(4):648-652
- Mattila, K., Vesanen, M., Valtonen, V., Nieminen, M., Palosuo, T., Rasi, V. & Asikainen, S. (2002, Dezembro). Effect of treating periodontitis on C-reactive protein levels: a pilot study. *BMC Infect Dis.* 2:30.
- Menon, V., Wang, X., Greene, T., Beck, G.J., Kusek, J.W., Marcovina, S.M., ... Sarnak, M.J. (2003). Relationship between C-reactive protein, albumin, and cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 42(1):44-52.
- Mercanoglu, F., Oflaz, H., Öz, H., Gökbüget, A.Y., Gencellac, H., Sezer, M., ... Umman S. (2004, Dezembro). Endothelial dysfunction in patients with chronic periodontitis and its improvement after initial periodontal therapy. *J Periodontol.* 75:1694-1700.

- Naugle, K., Darby, M.L., Bauman, D.B., Lineberger, L.T. & Powers, R. (1998). The oral health status of individuals on renal dialysis. *Ann Periodontol.* 3: 197–205.
- Negrato, C.A. & Tarzia O. (2010, Janeiro). Buccal alterations in diabetes mellitus. *Diabetol Metab Syndr.* 15;2:3.
- Newman, M.G., Takei, H.H., Klokkevold, P.R. & Carranza, F.A. (2004). *Periodontia Clínica* (11a ed). Rio de Janeiro: Guanabara Koogan
- Newman, M., Takei, H., & Klokkevold, P. (2012). *Carranza's Clinical Periodontology* (11th ed.). St. Louis, Missouri: Elsevier Saunders.
- Nibali, L., Fedele, S., D'Aiuto, F. & Donos, N. (2012). Interleukin-6 in oral diseases: a review. *Oral Dis.* 18(3):236-243.
- Nishihara, T., & Koseki, T. (2004). Microbial etiology of periodontitis. *Periodontol 2000.* 36: p. 14-26.
- Noack, B., Genco, R.J., Trevisan, M., Grossi, S., Zambon, J.J. & De Nardin, E. (2001). Periodontal infections contribute to elevated systemic C-reactive protein level. *J Periodontol.* 72(9):1221–1227.
- Nylund, K.M., Meurman, J.H., Heikkinen, A.M., Honkanen, E., Vesterinen, M. & Ruokonen, H. (2015). Oral health in predialysis patients with emphasis on periodontal disease. *Quintessence Int.* 46: 899-907.
- Nylund, K.M., Meurman, J.H., Heikkinen, A.M., Furuholm, J.O., Ortiz, F. & Ruokonen, H.M. (2017, Abril 20). Oral health in patients with renal disease: a longitudinal study from predialysis to kidneytransplantation. *Clin Oral Investig.*
- Offenbacher, S., Farr, D. H. & Goodson, J. M. (1981). Measurement of prostaglandin E in crevicular fluid. *Journal of Clinical Periodontology.* 8, 359–367.
- Offenbacher, S., Katz, V., Fertik, G., Collins, J., Boyd, D., Maynor, G., ... Beck, J. (1996a). Periodontal infection as a possible risk factor for preterm low birth weight. *J Periodontol.* 67(10 Suppl):1103-13.
- Offenbacher, S. (1996b). Periodontal diseases: pathogenesis. *Ann Periodontol.* 1(1):821-78.

- Paraskevas, S., Huizinga, J.D.&Loss, B.G. (2008). A systematic review and meta-analyses on C-reactive protein in relation to periodontitis. *J Clin Periodontol.* 35:277–279.
- Pepys, M.B.& Hirschfield, G.M. (2003). C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest.* 111:1805–1812.
- Pihlstrom, B.L., Michalowicz, B.S.& Johnson, N.W. (2005). Periodontal diseases. *Lancet.* 366(9499):1809-20.
- Proctor, R., Kumar, N., Stein, A., Moles, D.&Porter, S. (2005). Oral and dental aspects of chronic renal failure. *J Dent Res.* 84: 199–208.
- Radafshar, G., Shad, B., Ariamajd, E. & Geranmayeh, S. (2010). Effect of Intensive Non-Surgical Treatment on the Level of Serum Inflammatory Markers in Advanced Periodontitis. *J Dentistry*, Vol.7, No.1:24-30.
- Riegden, S. (2003). *The management of chronic and end-stage renal failure*. In: Webb N, Postlewaite R, eds. Textbook of Clinical Pediatric Nephrology, 3rd ed. Oxford Medical Publications: Oxford, pp. 427–445.
- Ruospo, M., Palmer, S.C., Craig, J.C. Getile, G., Johnson, D.W., Ford, P.J., ... Strippoli G.F.M. (2014). Prevalence and severity of oral disease in adults with chronic kidney disease: a systematic review of observational studies. *Nephrol Dial Transplant.* 29:364–75.
- Santos, N.S.J., Draibe, S.A., Kamimura, M.A. & Cuppari, L. (2004). Albumina sérica como marcador nutricional de pacientes em hemodiálise. *Rev. Nutr., Campinas,* 17(3):339-349.
- Sarnak, M.J., Levey, A.S., Schoolwerth, A.C., Coresh, J., Culleton, B., Hamm, L.L., ... Wilson, P.W. (2003). Kidney disease as risk factor for development of cardiovascular disease. *A Statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical, Cardiology, Epidemiology and Prevention.* 108:2154-74.
- Schenkein, H.A.(2006). Host responses in maintaining periodontal health and determining periodontal disease. *Periodontol 2000.*40: p. 77-93.

- Schoolwerth, A.C., Engelgau, M.M., Rufo, K.H., Hostetter, T.H., Chianchiano, D., ... Warnock, D.G. (2006, Abril). Chronic kidney disease: a public health problem that needs a public health action plan. *Prev Chronic Dis*. 3(2):A57.
- Sharma, P., Dietrich, T., Ferro, C.J., Cockwell, P. & Chapple, I.L. (2016). Association between periodontitis and mortality in stages 3-5 chronic kidney disease: NHANES III and linked mortality study. *J Clin Periodontol*. 43: 104-113.
- Socransky, S.S., Haffajee, A.D., Cugini, M.A., Smith, C. & Kent, R.L. Jr. (1998). Microbial complexes in subgingival plaque. *J Clin Periodontol*. 25(2):134-44.
- Socransky, S.S. & Haffajee, A.D. (2002). Dental biofilms: difficult therapeutic targets. *Periodontol 2000*. 28:12-55.
- Socransky, S.S., Haffajee, A.D. (2005). Periodontal microbial ecology. *Periodontol 2000*. 38:135-187.
- Summers, S.A., Tilakaratne, W.M., Fortune, F. & Ashman, N. (2007). Renal disease and the mouth. *Am J Med*. 120(7):568-573.
- Teeuw, W.J., Gerdes, V.E. & Loos, B.G. (2010, Fevereiro). Effect of periodontal treatment on glycemic control of diabetic patients: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes care*. 33(2):421-7.
- Teixeira de Freitas, C.O., Gomes-Filho, I.S., Naves, R.C. & Cruz, S.S. (2011). Effect of non-surgical periodontal therapy on the levels of C-reactive protein: a pilot study. *Rev Odonto Cienc*. 26(1):16-21-
- US Renal Data System. *USRDS 2014 annual data report: atlas of chronic kidney disease and end-stage renal disease in the United States*. Bethesda, M.
- Vanholder, R., De Smet, R., Glorieux, G., Argilés, A., Baurmeister, U., Brunet, P., ... Zidez, W. (2003). Review on uremic toxins: Classification, concentration, and interindividual variability. *Kidney Int*. 63: 1934–1943.
- Verma, S., Nuovo, G.J., Porcu, P., Baiocchi, R.A., Crowson, A.N. & Magro, C.M. (2005). Epstein-Barr virus- and human herpesvirus 8-associated primary cutaneous plasmablastic lymphoma in the setting of renal transplantation. *J Cutan Pathol*. 32:35-39.

- Vilela, E.M., Bastos, J.A., Fernandes, N., Ferreira, A.P., Chaoubah, A., Bastos, M.G. (2011). Treatment of chronic periodontitis decreases serum prohepcidin levels in patients with chronic kidney disease. *Clinics (São Paulo)*. 66(4):657–662.
- Wahid, A., Chaudhry, S., Ehsan, A., Butt, S., Khan, A.A. (2013). Bidirectional Relationship between Chronic Kidney Disease & Periodontal Disease. *Pak J Med Sci*. 29(1):211-215.
- Werner, C.W. & Saad, T.F. (1999 Maio-Junho). Prophylactic antibiotic therapy prior to dental treatment for patients with end-stage renal disease. *Spec Care Dentist*. 19(3):106-11.
- Wong, C.S., Hingorani, S., Gillen, D.L., Sherrard, D.J., Watkins, S.L., Brandt, J.R., Stehman-Breen, C.O. (2002). Hypoalbuminemia and risk of death in pediatric patients with end-stage renal disease. *Kidney Int*. 61(2):630-637.
- Wu, T., Trevisan, M., Genco, R.J., Dorn, J.P., Falkner, K.L., Sempos, C.T. (2000). Periodontal disease and risk of cerebrovascular disease: The first national health and nutrition examination survey and its follow-up study. *Arch Intern Med*. 160(18):2749–2755.
- Yamazaki, K., Honda, T., Oda, T. (2005). Effect of periodontal treatment on the C-reactive protein and proinflammatory cytokine levels in Japanese periodontitis patients. *J Periodontal Res*. 40(1):53–58.
- Yeo, B.K., Lim, L.P., Paquette, D.W., Williams, R.C. (2005, Janeiro). Periodontal disease - the emergence of a risk for systemic conditions: pre-term low birth weight. *Ann Acad Med Singapore*. 34(1):111-6.